

L7 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD

AN 1995-099594 [14] WPIDS

DNC C1995-045273

TI New chloro substd. prostaglandin derivs. - useful in treating glaucoma, hypertension, ulcers and in promoting cutaneous and renal perfusion.

DC B05 C03

IN BUCHMANN, B; SKUBALLA, W

PA (SCHD) SCHERING AG

CYC 24

PI DE---4330177 A1 19950302 (199514)\* 4p

WO---9506634 A1 19950309 (199515) DE 12p <--

RW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

W: AU CA HU JP NZ US

AU---9476918 A 19950322 (199527)

ZA---9406682 A 19950830 (199540) 16p

EP---716648 A1 19960619 (199629) DE

R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

JP--09501943 W 19970225 (199718) 12p

HU-----74564 T 19970128 (199746)

US---5756818 A 19980526 (199828)

EP---716648 B1 19981028 (199847) DE

R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

DE--59407187 G 19981203 (199903)

ADT DE---4330177 A1 1993DE-4330177 19930831; WO---9506634 A1 1994WO-EP02855

19940829; AU---9476918 A 1994AU-0076918 19940829; ZA---9406682 A

1994ZA-0006682 19940831; EP---716648 A1 1994EP-0927509 19940829,

1994WO-EP02855 19940829; JP--09501943 W 1994WO-EP02855 19940829,

1995JP-0507939 19940829; HU-----74564 T 1994WO-EP02855 19940829,

1996HU-0000508 19940829; US---5756818 A 1994WO-EP02855 19940829,

1996US-0605142 19960529; EP---716648 B1 1994EP-0927509 19940829,

1994WO-EP02855 19940829; DE--59407187 G 1994DE-0507187 19940829,

1994EP-0927509 19940829, 1994WO-EP02855 19940829

FDT AU---9476918 A Based on WO---9506634; EP---716648 A1 Based on

WO---9506634; JP--09501943 W Based on WO---9506634; HU-----74564 T Based

on WO---9506634; US---5756818 A Based on WO---9506634; EP---716648 B1

Based on WO---9506634; DE--59407187 G Based on EP---716648, Based on

WO---9506634

PRAI 1993DE-4330177 19930831

AB DE 4330177 A UPAB: 19950412

9-Chloro-15-cyclohexyl-prostaglandins (I) and their salts and alpha-, beta- and gamma-cyclodextrin clathrates are new. A = trans-CH=CH- or -CH2-CH2-, X = O or CH2, R1 = H or 1-6C alkyl/

USE - (I) are useful in human and veterinary medicine for treating glaucoma, hypertension and ulcers, and as cutaneous and renal perfusion promoters, gastric acid secretion and platelet aggregation inhibitors, diuretics and cytoprotectives. They may be administered in combination with beta-blockers, diuretics, phosphodiesterase inhibitors, calcium antagonists, thromboxane antagonists, thromboxane synthetase and cyclooxygenase inhibitors, coagulation inhibitors e.g. fibrinolytics, leukotriene antagonists, leukotriene synthetase inhibitors and antigestagens.

ADVANTAGE - (I) are more active and have higher selectivity, longer duration of activity and better stability than natural prostaglandins.  
Dwg.0/0

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



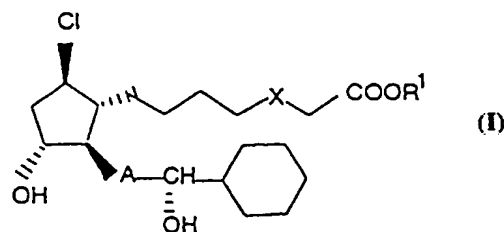
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07C 405/00 // A61K 31/557</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/06634</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>9. März 1995 (09.03.95)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP94/02855</b>  (22) Internationales Anmeldedatum: <b>29. August 1994 (29.08.94)</b>  (30) Prioritätsdaten: P 43 30 177.0          31. August 1993 (31.08.93)          DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</b>  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE).</b>	(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, CA, HU, JP, NZ, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b>  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

**(54) Title: NEW 9-CHLORO-PROSTAGLANDIN DERIVATIVES**

**(54) Bezeichnung: NEUE 9-CHLOR-PROSTAGLANDIN-DERIVATE**

**(57) Abstract**

9-chloro-prostaglandin derivatives having the formula (I), in which X stands for oxygen or CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> stands for hydrogen or straight or branched chain alkyl with 1-6 C atoms and A stands for trans-CH=CH- or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, are disclosed, as well as their salts with physiologically neutral bases, when R<sup>1</sup> stands for hydrogen, their clathrates with α-, β- or γ-cyclodextrin, a process for preparing the same and their pharmaceutical use.



**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft 9-Chlor-prostaglandin-derivate der Formel (I), worin X Sauerstoff oder CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen und A trans-CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, wenn R<sup>1</sup> Wasserstoff darstellt und deren Clathrate mit α-, β- oder γ-Cyclodextrin, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

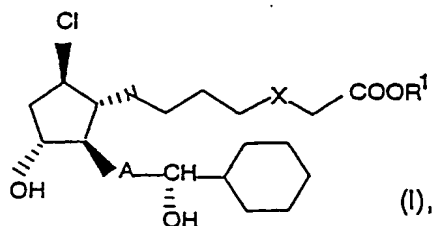
### Neue 9-Chlor-prostaglandin-derivate

Gegenstand der Erfindung sind 9-Chlor-prostaglandinanaloga, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

Aus dem umfangreichen Stand der Technik der Prostaglandine und ihrer Analoga weiß man, daß diese Stoffklasse aufgrund ihrer biologischen und pharmakologischen Eigenschaften zur Behandlung von Säugetieren, einschließlich des Menschen, geeignet ist. Ihre Verwendung als Arzneimittel stößt jedoch auf Schwierigkeiten. Die meisten natürlichen Prostaglandine besitzen eine für therapeutische Zwecke zu kurze Wirkdauer, da sie zu rasch durch verschiedene enzymatische Prozesse abgebaut werden. Alle Strukturveränderungen haben daher das Ziel, sowohl die Wirkdauer als auch die Selektivität der Wirkung zu steigern.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen 9-Chlor-prostaglandinanaloga eine hohe Wirksamkeit, bessere Wirksamkeit, längere Wirkdauer und vor allen Dingen höhere Stabilität als die natürlichen Prostaglandine besitzen.

Die Erfindung betrifft 9-Chlor-prostaglandin-derivate der Formel I



worin

X Sauerstoff oder  $\text{CH}_2$ ,

$\text{R}^1$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen und

A  $\text{trans-CH=CH-}$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

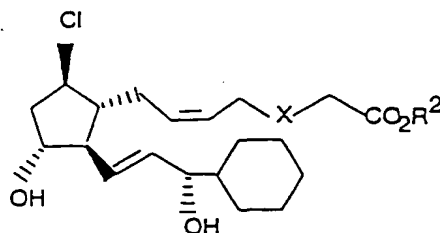
bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, wenn  $\text{R}^1$  Wasserstoff darstellt und deren Clathrate mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin.

Als Alkylrest  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  kommen geradkettige oder verzweigte  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl-Reste wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl u.s.w. in Betracht.

Als physiologisch verträgliche Basen kommen z. B. Alkalilaugen wie KOH, NaOH oder Erdalkalihydroxide wie  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  in Betracht.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der 9-Chlor-prostaglandinanaloga der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



(II).

worin

$R^2$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen und  
 X die oben angegebene Bedeutung aufweisen, nach Schutz der OH-Gruppen mit Dimethyl-tert.-butylsilylchlorid in Gegenwart von Pd/C hydriert und anschließend die Schutzgruppen mit Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat entfernt oder eine Verbindung der Formel II in Gegenwart von Pd/C hydriert und gegebenenfalls mit Alkalilauge verseift und Verbindungen mit  $R^1 = H$  mit Diazoalkanen der Formel III



worin  $R^3$  eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen bedeutet, umgesetzt.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der Formel I, sowie deren Cyclodextrinclathrate, mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Cyclodextrinclathrate können analog einer Vorschrift in WO 87/05294 erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen 9-Chlor-prostaglandinanaloga sind stabile  $PGD_2$ -Derivate und damit wertvolle Pharmaka, da sie bei ähnlichem Wirkungsspektrum eine wesentlich verbesserte (höhere Spezifität) und vor allem wesentlich längere Wirkung aufweisen als die entsprechenden natürlichen Prostaglandine.

Sie sind als medizinisch wertvolle Wirkstoffe zur Anwendung für z.B. Blutdrucksenkung, die Förderung der Hautdurchblutung, Luteolyse, Hemmung der Magensäuresekretion, Plättchenaggregationshemmung, Ulkusheilung oder Zytoprotektion geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination, z.B. mit  $\beta$ -Blockern, Diuretika, Phosphodiesterasehemmern, Calciumantagonisten, Thromboxanantagonisten, Thromboxansynthetase- und Cyclooxygenasehemmern, gerinnungshemmenden Substanzen, wie auch Fibrinolytika, Leukotrienantagonisten, Leukotriensynthetasehemmern und Antigestagenen, verwendet werden.

Besonders geeignet sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur lokalen Anwendung wie z.B. zur Förderung der Hautdurchblutung und zur Senkung erhöhten Augeninnendruckes (Glaukom), sowie zur Förderung der Nierendurchblutung und zur Verwendung als Diuretikum.

Bei Kaninchen bewirkt die lokale Applikation der Verbindungen eine Senkung des Augeninnendruckes.

Bei Affen mit experimentellem Glaukom bewirkt die lokale Applikation der Verbindungen eine Normalisierung des pathologisch erhöhten Augeninnendruckes.

Die Einzeldosis der Verbindungen für die Anwendung zur Behandlung erhöhten Augeninnendruckes ist 1 ng - 100  $\mu$ g / Auge, einmal oder mehrmals täglich, wenn sie am menschlichen Patienten lokal verabreicht werden.

Für die lokale Applikation, wie z. B. für die Anwendung zur Behandlung erhöhten Augeninnendruckes sind beispielsweise Lösungen, Lotionen oder Salben geeignet.

Die Dosis der Verbindungen bei lokaler Anwendung zur Förderung der Hautdurchblutung ist 5-500 ng/cm<sup>2</sup>, wenn sie am menschlichen Patienten verabreicht werden.

Für die lokale Applikation für die Anwendung zur Förderung der Hautdurchblutung sind beispielsweise Lösungen, Lotionen, Salben, Cremes oder Pflaster geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen, z.B. zur Herstellung von Präparaten zur Förderung der Hautdurchblutung, zur Behandlung des erhöhten Augeninnendruckes (Glaukom), zur Förderung der Nierendurchblutung oder zur Verwendung als Diuretikum dienen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne daß damit eine Begrenzung vorgenommen werden soll.

**Beispiel 1**

(13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanon-13-prostensäure-tert.-butylester

Zu einer Lösung von 125 mg (13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-16,17,18,19,20-pentanon-13-prostensäure-tert.-butylester aus Beispiel 1b) in 3 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 24°C 315 mg Tetrabutylammonium-fluorid-trihydrat und rührt bei dieser Temperatur für 30 Stunden. Anschließend wird mit Diethylether verdünnt, einmal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-100% Diethylether erhält man 71 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3404, 2927, 2854, 1748, 1450, 1368, 1229, 1137, 845 cm<sup>-1</sup>.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

1a) (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-16,17,18,19,20-pentanon-5,13-prostadiensäure-tert.-butylester

Zu einer Lösung von 100 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanon-5,13-prostadiensäure-tert.-butylester in 3 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Argon nacheinander 136 mg Imidazol und 150 mg tert.-Butyldimethylsilylchlorid. Nach 20 Stunden Rühren bei 24°C wird mit Diethylether verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 5-10% Diethylether erhält man 135 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 2928, 2855, 1750, 1472, 1368, 1255, 1127, 836, 775 cm<sup>-1</sup>.

1b) (13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-bis-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-16,17,18,19,20-pentanon-13-prostensäure-tert.-butylester

125 mg des unter 1a) hergestellten Bis-Silylethers werden in 20 ml Essigester gelöst und 2 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre mit 12.5 mg Palladium (10%) auf Kohle bei 24°C gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Die so erhaltenen 125 mg der Titelverbindung werden ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

IR (Film): 2928, 2855, 1752, 1472, 1368, 1255, 1137, 1006, 972, 899, 836, 775 cm<sup>-1</sup>.

**Beispiel 2**

(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanor-prostansäure-tert.-butylester

Eine Lösung von 100 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prostadiensäure-tert.-butylester in 15 ml Essigester wird für 2.5 Stunden mit 10 mg Palladium (10%) auf Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre bei 24°C gerührt. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Toluol / 5% Isopropanol erhält man 92 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3397, 2925, 2853, 1748, 1496, 1450, 1368, 1241, 1136, 970, 846, 730  $\text{cm}^{-1}$ .

**Beispiel 3**

(13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanor-13-prostensäure

Zu einer Lösung aus 60 mg des in Beispiel 1) hergestellten Esters in 1 ml Methanol gibt man 1 ml 0.5 N Natronlauge und rührt 4 Tage bei 24°C unter Argon. Man säuert anschließend auf einen pH-Wert von 4 mit 1 N Schwefelsäure an und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Man erhält auf diese Weise 36 mg der Titelverbindung als Öl.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3402, 2928, 2855, 1732, 1450, 1135, 973  $\text{cm}^{-1}$ .

**Beispiel 4**

(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanor-prostensäure

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus 75 mg des in Beispiel 2) hergestellten Esters 56 mg der Titelverbindung als Öl.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3418, 2930, 2855, 1732, 1450, 1135  $\text{cm}^{-1}$ .



**Beispiel 5**

(13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentano-13-prostensäuremethylester

Zu einer Lösung aus 18 mg der in Beispiel 3) hergestellten Säure in 2 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon eine etherische Diazomethanlösung bis eine bleibende Gelbfärbung erkennbar ist. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Man erhält auf diese Weise 18 mg der Titelverbindung als Öl.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3414, 2928, 2855, 1734, 1448, 1374, 1110, 1045, 1002, 892 cm<sup>-1</sup>.

**Beispiel 6**

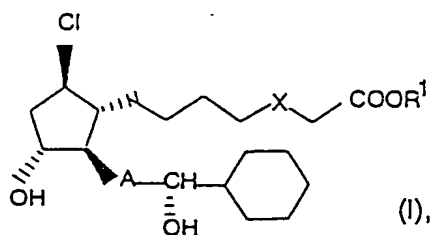
(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentano-13-prostensäureethylester

In Analogie zu Beispiel 5) erhält man aus 15 mg der in Beispiel 4) hergestellten Säure mit etherischer Diazoethanlösung 16 mg der Titelverbindung als Öl.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3413, 2930, 2855, 1740, 1450, 1378, 1262, 1188, 1136, 996, cm<sup>-1</sup>.

## PATENTANSPRÜCHE

1. 9-Chlor-prostaglandin-derivate der Formel I



worin

X Sauerstoff oder CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen und

A trans-CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, wenn R<sup>1</sup> Wasserstoff darstellt und deren Clathrate mit α-, β- oder γ-Cyclodextrin.

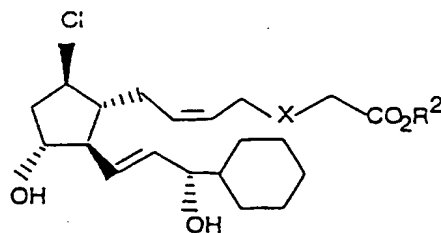
2. (13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanon-13-prostensäure-tert.-butylester

3. (9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanon-prostensäure-tert.-butylester

4. (13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanon-13-prostensäure

5. (9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanon-prostensäure

6. (13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentano-13-prostensäuremethylester
7. (9R,11R,15R)-9-Chlor-3-oxa-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentano-prostensäureethylester
8. Verfahren zur Herstellung der 9-Chlor-prostaglandinanaloga der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) eine Verbindung der Formel II



(II):

worin

$R^2$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen und  
 X die oben angegebene Bedeutung aufweisen, nach Schutz der OH-Gruppen mit Dimethyl-tert.-butylsilylchlorid in Gegenwart von Pd/C hydriert und anschließend die Schutzgruppen mit Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat entfernt oder eine Verbindung der Formel II in Gegenwart von Pd/C hydriert und gegebenenfalls mit Alkalilauge verseift und Verbindungen mit  $R^1 = H$  mit Diazoalkanen der Formel III



worin  $R^3$  eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen bedeutet, umsetzt.

9. Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der Formel I oder deren Cyclodextrinclathrate mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 94/02855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07C405/00 //A61K31/557

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	DE,A,42 29 048 (SCHERING AG) 3 March 1994 see page 4, line 62 - line 68; claims ---	1-9
X	EP,A,0 030 377 (SCHERING) 17 June 1981 see page 5, line 18 - line 21; claim 1 ---	1,8,9
P,X	WO,A,94 08585 (ALCON LABORATORIES, INC) 28 April 1994 see page 10, paragraph 2; claims -----	1,8,9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 December 1994

Date of mailing of the international search report

06.01.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No  
PCT/EP 94/02855

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4229048	03-03-94	WO-A- 9405631	17-03-94
EP-A-0030377	17-06-81	DE-A- 2950027	11-06-81
		AT-T- 6364	15-03-84
		AU-B- 543797	02-05-85
		AU-A- 6519080	18-06-81
		CA-A- 1196327	05-11-85
		JP-C- 1420565	14-01-88
		JP-A- 56092860	27-07-81
		JP-B- 62024422	28-05-87
		SU-A- 1026652	30-06-83
		US-A- 5079259	07-01-92
		US-A- 4444788	24-04-84
		US-A- 5204371	20-04-93
WO-A-9408585	28-04-94	AU-B- 5328694	09-05-94

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. des Aktenzeichens  
PCT/EP 94/02855

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07C405/00 //A61K31/557

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	DE,A,42 29 048 (SCHERING AG) 3. März 1994 siehe Seite 4, Zeile 62 - Zeile 68; Ansprüche	1-9
X	EP,A,0 030 377 (SCHERING) 17. Juni 1981 siehe Seite 5, Zeile 18 - Zeile 21; Anspruch 1	1,8,9
P,X	WO,A,94 08585 (ALCON LABORATORIES, INC) 28. April 1994 siehe Seite 10, Absatz 2; Ansprüche	1,8,9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Dezember 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06.01.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Berte, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 94/02855

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-4229048	03-03-94	WO-A- 9405631	17-03-94
EP-A-0030377	17-06-81	DE-A- 2950027	11-06-81
		AT-T- 6364	15-03-84
		AU-B- 543797	02-05-85
		AU-A- 6519080	18-06-81
		CA-A- 1196327	05-11-85
		JP-C- 1420565	14-01-88
		JP-A- 56092860	27-07-81
		JP-B- 62024422	28-05-87
		SU-A- 1026652	30-06-83
		US-A- 5079259	07-01-92
		US-A- 4444788	24-04-84
		US-A- 5204371	20-04-93
WO-A-9408585	28-04-94	AU-B- 5328694	09-05-94